

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

家族性高コレステロール血症の病態についての調査と研究

分担研究者 斯波真理子（国立循環器病センター研究所・部長）

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体は、高LDL-C血症、黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患が特徴的である。我々は、研究1年目にはFHヘテロ接合体のリスクを評価するために、LDL-C値、アキレス腱厚さの因子のリスクへの寄与を検討した。研究2年目には、FHホモ接合体特定疾患認定患者の実態調査を行い、研究3年目にはFHホモ接合体のLDLアフェレシス治療中に除去されるタンパク質についての研究を行った。3年間の研究により、FHヘテロ接合体の新しいリスク評価法ができたこと、FHホモ接合体の全国調査ができ、その病態を明らかにすることができたこと、LDLアフェレシス治療の効果と副作用について分子レベルで検討することができ、大きな成果をあげることができた。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(Familial hypercholesterolemia; FH)は、LDL受容体経路に関わる遺伝子による遺伝病であり、常染色体性優性遺伝形式をとる。高LDL血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患(CAD)を主徴とする。我々は、FHヘテロ接合体およびホモ接合体の病態を明らかにするために、研究1年目にはFHヘテロ接合体における冠動脈疾患発症のリスクを、未治療時のLDL-C値、アキレス腱厚さを3分位にてロジスティック解析を行い、オッズ比を求めることにより、高LDL-C値、アキレス腱厚さのリスクを計算した。研究2年目には、FHホモ接合体

の実態を調査するため、特定疾患に認定されている130例についての解析を行った。研究3年目には、LDL吸着カラムにより吸着・除去される物質についてプロテオームの技術を用いて網羅的に解析し、興味ある知見を得た。

B. 研究方法

1. FHヘテロ接合体のリスク評価

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科外来にてフォローされ、臨床的にFHヘテロ接合体と診断された症例329例（男性139例、女性190例）を対象とした。初診時にCADスクリーニングをとしてトレッドミルを行い、陽性例に対してはCAGを行い、冠動脈に75%以上の狭窄

を有する例およびCAD既往を有する例は除外した。さらに、未治療時のTC値、HDL-C値、TG値、ATT値のいずれかのデータが存在市内例およびTG値が300 mg/dL以上の例は除外し、最終的に109例の解析を行った。初診時より、食事療法や薬物療法は、当センターのFH診療プロトコールに従って行った。

LDL-C値について、3分位に分け、(1)LDL-C<206、(2)206<LDL-C<260、(3)260mg/dL LDL-Cとした。ATT値についても3分位に分け、(1)ATT<9.0、(2)9.0<ATT<14.5、(3)14.5<ATTとした。

初診時からCAD発症時あるいは2010年12月までの間に、冠動脈疾患を引き起こした例は21例であり、その群をCAD(+)、引き起こさなかった群をCAD(-)とし、ロジスティック解析によりオッズ比を求めた。連続変数についてはANOVAを用いて解析し、カテゴリーデータについては²検定を行った。解析は、SPSSバージョン17.0を用いた。

2. FH ホモ接合体特定疾患認定患者の実態調査

対象患者：家族性高コレステロール血症ホモ接合体で、特定疾患に認定されている患者約120名

方法：特定疾患認定の際に厚生労働省に提出された臨床調査個人票のデータを、連結不可能匿名化した状態で受け取り、以下の項目について解析してFHホモ接合体の病態と治療の実態を把握する。

観察項目：性別、満年齢、初診年月日、生活状況(社会活動)、家族歴、最近6ヶ月の受診状況(入院、通院)、黄色腫(皮膚黄色腫の有無、発症年齢、腱黄色腫の

有無、発症年齢、アキレス腱厚さ)、弁疾患(有無、弁の種類、手術の有無)、冠動脈疾患(有無、罹患枝数、PCI・CABGの有無)、大動脈瘤(有無、部位、手術の有無)、閉塞性動脈硬化症(有無、Fontaine分類)、頸動脈硬化症(有無、平均IMT)、未治療時脂質データ(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDL受容体活性)、薬物治療時脂質データ(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDL受容体活性)、LDLアフェレシス治療前後の脂質データ(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDL受容体活性)、遺伝子検査(LDL受容体、ARH、PCSK9、その他)、鑑別診断、服用薬剤の種類と用量、治療効果の有無

3. LDL 吸着法により除去されるタンパクの網羅的解析

国立循環器病研究センター透析室にて定期的にLDLアフェレシス治療を行っているFHホモ接合体1例、FHヘテロ接合体3例。患者背景は、表1に示す。LDLアフェレシスは、MA-03(Kaneka, Osaka)を用い、血漿分離後、LDL吸着カラム(Kaneka, Osaka)を用いた

臨床検査データ

血液はLDLアフェレシス治療の前後に脱血ラインから採取し、脂質、リポ蛋白分画等を測定した。VitronectinはELISAにて測定した。

プロテオーム解析

サンプリングとサンプルの前処置

LDLアフェレシスの排液を3種類採取した。すなわち、LDL吸着カラムを0.86M NaCl

にて溶出した液を Sample 1、Sample 1 を超遠心にてリポ蛋白分画を除去したものを Sample 2、LDL 吸着カラムを 2M NaCl にて溶出した液を Sample 3 とした。

Sample 1-3 を 0.3 mM EDTA, 0.15M NaCl 液に対して透析した。Albumin and IgG removal kit(GE Healthcare, UK)を用いてアルブミンとイムノグロブリンを除去した。

等電点電気泳動

前処置されたサンプルを 1 mg/450 μ L に調整して、Immobiline Dry Strip (pH 3-10, 24 cm)を用いて 20、12 時間の passive hydration を行った後、500 V を 1 時間、1000 V を 1 時間、8000 V を 8.2 時間、500 V を 1 時間かけて等電点電気泳動を行った。

SDS-PAGE

等電点電気泳動の後、Strip を 6 M urea、30% glycerol、2% SDS、50 mM Tris-HCl (pH 8.8)、0.1% (w/v) DTT 中で 15 分間平衡させ、さらに DTT を 0.25%(W/V) iodoacetamide に変更した上記液に 15 分間平衡させた。12.5% SDS-PAGE を 4-6 W、18 時間行った。

染色と脱色

電気泳動後、ゲルを 40% methanol、10% acetate 溶液に 30 分間浸して固定させ、さらに 0.2% Coomassie Brilliant Blue を加えた上記溶液に 30 分間浸して染色を行った。ゲルは 20% methanol、5% acetate 溶液に浸して脱色して、タンパク質のスポットを得た。

トリプシンによるゲル内消化

それぞれのスポットをゲルから切り出し、50% acetonitrile、25 mM ammonium hydrogen carbonate に浸した。ゲルの切

片を乾燥させた後、100 g/mL のトリプシン、7% ACN、1% octyl-beta-glucoside 含有 100 mM ammonium bicarbonate 15 μ L を加え、氷上で 45 分間静置した後、37 で一晩震盪させた。ゲルに 50% ACN、1% TFA の抽出液を加え、30 分静置した。遠心後、抽出液を SpeenVac を用いて 5-10 μ L に濃縮した。

C-tip による脱塩と濃縮

濃縮された抽出液を C-tip にのせ、0.1% TFA、10% ACN にて洗浄した後、0.1% TFA、60% ACN により溶出させた。

Mass spectrometry (MS)による解析

C-tip より溶出された溶液をサンプルプレートにスポットし、マトリックス(0.175% alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid、50% ACN、0.1% TFA)と混ぜて風乾した。

それぞれのスポットを MS、tandem mass spectrometric (MS/MS)により解析した。リポタンパク分画と bottom 分画との分離 ApoC の除去メカニズムを解析するため、リポタンパクと bottom 分画とを超遠心法にて分離した (d < 1.006: very low-density lipoprotein (VLDL), 1.006 < d < 1.019: intermediate-density lipoprotein (IDL), 1.019 < d < 1.063: LDL, 1.063 < d < 1.210: high-density lipoprotein (HDL), 1.210 < d: bottom)。

C. 研究結果

1. FH ヘテロ接合体のリスク評価

CAD を有する群 (CAD+) と有さない群 (CAD-) の特徴を表 1 に示す。CAD(+) 群は CAD(-) 群に比べて高齢で、ATT 値が高値、角膜輪を有する例が多く、未治療時の TC

値、LDL-C 値が高値、喫煙の習慣のある例が多く、高血圧の頻度が高値であった。

LDL-C 値により 3 分位に分け、それぞれの群の特徴を表 2 に示す。総コレステロール値、CAD の頻度のみに、有意差を生じた。

さらに、それぞれの群の CAD リスクのオッズ比を表 3 に示す。年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、CAD の家族歴、低 HDL-C 値(HDL-C < 40 mg/dL)を交絡因子として調整したところ、LDL-C 値が 260 mg/dL 以上の群で、オッズ比が 8.29 となった。

次に、ATT 値により 3 分位を行った。それぞれの群の特徴を表 4 に示す。LDL-C 値、喫煙、CAD 罹患頻度と ATT 値は関連を認めた。年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、CAD の家族歴、低 HDL-C 値(HDL-C < 40 mg/dL)を交絡因子として調整したところ ATT が 14.5 mm 以上の群はオッズ比が 7.82 であった。

LDL-C 値が 260 未満、ATT 値が 14.5 未満の群に比し、LDL-C 値が 260 以上あるいは ATT 値が 14.5 以上の群は、24 倍もの CAD リスクを有することが示された。また、LDL-C 値が 260 以上かつ ATT が 14.5 以上である群においても、CAD リスクは対照群の 20 倍以上であることが示された。

2. FH ホモ接合体特定疾患認定患者の実態調査

患者背景：総数 130 人（男性 65 人、女性 65 人）年齢 51 ± 15 歳

患者の臨床特性：

皮膚黄色腫：あり 82 人、なし 44 人
最初に自覚または指摘された年齢

16.3 ± 13.5 歳

腱黄色腫：あり 96 人、なし 27 人

最初に自覚または指摘された年齢

19.0 ± 13.3 歳

初診時アキレス腱厚：21.9 ± 9.1 mm

動脈硬化症関連疾患：

弁疾患：あり 40 人、なし 79 人

冠動脈疾患：あり 79 人、なし 42 人

冠動脈疾患罹患枝数：2.5 ± 0.7 枝

PCI：47 人、CABG：30 人

大動脈瘤：あり 11 人、なし 108 人

腹部、胸部、総腸骨など

頸動脈硬化：

あり 65 人、なし 50 人

未治療時データ：

総コレステロール 504 ± 140 mg/dL

LDL コレステロール 450 ± 262 mg/dL

HDL コレステロール 47 ± 17 mg/dL

トリグリセリド 165 ± 96 mg/dL

薬物治療時データ：

総コレステロール 321 ± 103 mg/dL

LDL コレステロール 222 ± 100 mg/dL

HDL コレステロール 52 ± 45 mg/dL

トリグリセリド 139 ± 81 mg/dL

LDL アフェレシス治療時データ：

総コレステロール

治療前 291 ± 121 mg/dL

治療後 94 ± 34 mg/dL

LDL コレステロール

治療前 212 ± 108 mg/dL

治療後 52 ± 30 mg/dL

HDL コレステロール

治療前 43 ± 16 mg/dL

治療後 34 ± 13 mg/dL
 トリグリセリド
 治療前 137 ± 110 mg/dL
 治療後 47 ± 50 mg/dL

服用薬剤の種類、服用人数、平均容量：

薬剤名	服用人数	平均用量
スタチン	115人	
ロスバスタチン	54人	13.8 ± 5.7 mg
アトルバスタチン	43	27.6 ± 11.3
ピタバスタチン	8	4.0 ± 0
プラバスタチン	6	23.3 ± 18.6
シンバスタチン	2	15.0
フルバスタチン	2	40.0

その他の脂質低下薬

エゼチミブ	70人
プロブコール	37人
レジン	27人
フェノフィブラート	2人
ベザフィブラート	1人
イコサペント酸エチル	12人

抗凝固剤・抗血小板剤など

アスピリン	45人
チクロピジン	11人
ワルファリン	9人
クロピドグレル	8人
シロスタゾール	8人
サルポグレラート	3人
ジラゼプ	1人

3. LDL 吸着法により除去されるタンパクの網羅的解析

血清総コレステロールは71.4%、TGは81.8%、LDL-Cは81.9%の低下を認めた。一方、HDL-Cは変化を認めなかった。

FHホモ接合体患者の排液のSample 1-3を二次元電気泳動した写真を図1A-Cに示し、FHヘテロ接合体患者の排液のSample 1-3の二次元電気泳動写真を図1D-Fに示す。排液そのものであるSample 1より得た1Aでは110個、1Dでは127個のスポット、Sample 1より超遠心分画でリポタンパクを除去したSample 2より得た1Bでは120個、1Eでは145個のスポット、使用済みのカラムにより2M NaClにより溶出されたSample 3より得た1Cでは30個、1Fでは25個のスポットが得られた。Sample 1のスポットより48個、Sample 2より34個、Sample 3より10個のタンパク質が同定された。重複を除くと全部で48個のタンパク質が同定された。

LDL吸着カラムより溶出されたタンパク質は、フィブリノーゲン、アンチスロンビン、ハプトグロビンなどの凝固因子、 α_2 グリコプロテイン、フィブロネクチン、キニノーゲンなどの血栓促進因子、ApoC、 α_1 acid glycoproteinなどの炎症性関連因子、vitronectinなどのadhesion moleculeなど、多くの種類のものが同定された。

D. 考察

FHヘテロ接合体は生下時より暴露される高LDL-C血症により、若年齢で動脈硬化が進行し、CADを高頻度に有する。FHにおいては、CADリスクが高く、コレステロール低下療法を行う必要がある。しかしながら、FHの中でも20歳台にCADを引き起こす重症例から、70歳台でもCADを有しない例まであり、病態は均一ではない。FHの診療において、CADリスクを正確に把握し、超ハイリスクの症例を選択して、より若年齢より、より積極的に

脂質低下治療を行う必要がある。FH のリスク因子としては、加齢、高 BMI 値、高 LDL-C、低 HDL-C 値、高 TG 値、高血圧、糖尿病、CAD の家族歴、喫煙の習慣、高 ATT 値などの報告がある。本研究の結果でも、これらのリスク因子が CAD 発症のリスクに関わっていることが示された。高 LDL-C 血症は、CAD のリスクであることは古くから知られているが、FH の中でも、極端に高 LDL-C 値を示す群では、極端に高い CAD リスクを有することが明らかとなり、FH の中でも超高リスク群を選び出す criteria を示すことができたことは、非常に有意義である。

アキレス腱肥厚は、FH に特徴的な臨床所見であり、高 LDL-C 値と年数との掛け算に比例すると言われている。アキレス腱の厚さ(ATT)は、組織へのコレステロールの沈着量を非侵襲的に測定できる指標であり、動脈硬化の進行とも相関すると言われている。今回、我々は、日本人の FH における LDL-C 値、ATT 値と CAD 罹患頻度との関係を明らかにすることができ、簡単で確実なハイリスク群の抽出に、LDL-C 値と ATT 値が有用であるということを示すことが出来た。

2 年目の研究では、特定疾患に認定されている FH ホモ接合体 130 例のデータについて、解析を行った。65% に皮膚黄色腫、78% に腱黄色腫を認め、初診時アキレス腱肥厚は平均 21.9mm であり、FH ヘテロ接合体において認められる黄色腫よりも頻度、程度ともに高いことが示された。34% に弁疾患、65.3% に冠動脈疾患の合併を認め、9.2% に大動脈瘤を合併することから、動脈硬化性疾患の合併率も、極めて高いことが改めて示された。未治

療時の LDL-C 値の平均が 450mg/dL、薬物治療時は 222 mg/dL であり、薬物のみには、十分な効果が得られていないことも明らかになった。LDL アフェレシス治療中の患者においては、治療前 LDL-C 値は 212 ± 108 mg/dL、治療後は 52 ± 30 mg/dL であり、LDL-C 値は積分平均すればまだかなり高値であり、動脈硬化予防の観点から見れば、治療が十分ではない可能性が示唆された。現在は、LDL アフェレシスは 1 週間に 1 回まで保険でカバーできるが、1 週間に複数回施行することはできない。この点をさらに検討する必要があると考えられる。服用薬物は、ストロングスタチンの高用量が用いられており、さらにエゼチミブやプロブコールなどが使用されている現状が明らかになった。また、抗凝固剤、抗血小板剤なども併用されており、イベントの抑制効果に寄与していると考えられる。

LDL 吸着カラムは、フィブリノーゲン、アンチスロンピン、凝固因子、CRP、1-アンチトリプシンなどの多くのタンパク質と、Lp(a)、MDA-LDL、sd-LDL、ox-LDL などのリポタンパクが除去されることは、既に報告されている。一方、二重膜濾過法(DFPP)では、フィブリノーゲン、Lp(a)、C3、C4、 α_2 マクログロブリン、イムノグロブリンなどが除去されることが報告されている。ApoB 含有リポタンパクの除去機構は、DFPP では分子量によるものであるが、LDL 吸着法では陰性の荷電への静電的結合である。従って、DFPP においては、タンパク質は VLDL や LDL に結合して除去されると考えられる。一方、LDL 吸着法では次の 3 つのメカニズムによると考えられる。1. VLDL や LDL に結合して

除去されるシステム、2.タンパク質の分子内の陽性荷電が陰性荷電のリガンドに結合する、3.非特異的結合、である。

フィブリノーゲンやアンチスロンビン、フィブロネクチン、1- α - β -グリコプロテインなどのヘパリン結合ドメインを持つタンパク質は、陽性荷電を持つために、静電結合にて除去されると考えられる。一方、アポタンパク類は、リポタンパクに結合して除去されると考えられる。

本研究の結果、以前には除去されると報告されていないApoC や vitronectin などのタンパク質も同定された。これらは、動脈硬化症の発症や進展に重要な役割を果たすと考えられている。

vitronectin はヘパリン結合タンパクであり、分子内の陽性荷電により静電結合にて除去されると考えられる。一方、ApoC

はVLDLなどのリポタンパクに結合しており、リポタンパクと共に除去されると考えられる。

E. 結論

FH ヘテロ接合体の中でも、CAD リスクが極端に高い群の抽出に成功した。本邦におけるFHホモ接合体の実態を初めて調査することができた。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

(欧文)

- 1) Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Sato Y, Tsuda H, Otani K, Yamahara K, Ihara M,

Harada-Shiba M, Ikeda T, Matsuyama T: Effects of intravenous administration of umbilical cord blood CD34⁺ cells in a mouse model of neonatal stroke, *NeuroScience*, *in press*

- 2) Yamamoto T, Obika S, Nakatani M, Yasuhara H, Wada F, Shibata E, Shibata MA, Harada-Shiba M: Locked nucleic acid antisense inhibitor targeting apolipoprotein C-III efficiently and preferentially removed triglyceride from large VLDL particles from murine plasma, *European Journal of Pharmacology*, *in press*
- 3) Teramoto T, Sasaki J, Harada-Shiba M, Arai H, Ishibashi S, Birou S, Bujō H, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Nohara A, Ohta T, Oikawa S, Okada T, Okamura T, Watatsuki A, Yamashita S, Yokode M, Yokote K: Familial hypercholesterolemia, Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version, *J Atheroscler Thromb*, *in press*
- 4) Nagasaki Y, Yamazaki T, Kikuchi A, Harada-Shiba M: Elevated atherogenic index following oral administration of quaternized polyamine nanogels, *Colloids and Surfaces*, *in press*

- 5) Yokoyama S, Ueshima H, Miida T, Nakamura M, Takata K, Fukukawa T, Goto T, Harada-Shiba M, Sano M, Kato K, Matsuda K: High-density lipoprotein of Japanese has markedly increased over the past twenty years, *J Atheroscler Thromb, in press*
- 6) Yuasa Y, Osaki T, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Usami M, Harada-Shiba M: Proteomic analysis of proteins eliminated by LDL-apheresis, *Ther Apher Dial, 18(1): 93-102, 2014.*
- 7) Shibata MA, Shibata E, Morimoto J, Harada-Shiba M: Therapy with siRNA for Vegf-c but Not for Vegf-d Suppresses Wide-spectrum Organ Metastasis in an Immunocompetent Xenograft Model of Metastatic Mammary Cancer, *Anticancer Research, 33: 4237-4248, 2013.*
- 8) Kobayashi K, Nagata E, Sasaki K, Harada-Shiba M, Kojo S, Kikuzaki H: Increase in Secretory Sphingomyelinase Activity and Specific Ceramides in the Aorta of Apolipoprotein E Knockout Mice during Aging, *Biol. Pharm. Bull, 36(7): 1192-1196, 2013.*
- 9) Makino H, Harada-Shiba M: New aspects of statin therapy, *IEMAMC, 13: 97-106, 2013.*
- 10) Terasaki F, Morita H, Harada-Shiba M, Ohta N, Otsuka K, Nogi S, Miyamura M, Suzuki S, Ito T, Shimomura H, Katsumata T, Miyamoto Y, Ishizaka N: Familial Hypercholesterolemia with Multiple Large Tendinous Xanthomas and Advanced coronary Artery Atherosclerosis: *Intern Med, 52: 577-581, 2013.*
- 11) Kang JH, Tachibana Y, Obika S, Harada-Shiba M, Yamaoka T: Efficient reduction of serum cholesterol by combining a liver-targeted gene delivery system with chemically modified apolipoprotein B siRNA: *J Control Release, 163(2): 119-124, 2012.*
- 12) Yamamoto T, Yasuhara H, Wada F, Harada-Shiba M, Imanishi T, Obika S: Superior silencing by 2',4'-BNA^{NC}-based short antisense oligonucleotides compared to 2',4'-BNA/LNA-based apolipoprotein B antisense inhibitors: *J Nucleic Acids, 707323, 2012.*
- 13) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S: Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia: *J Atheroscler Thromb, 19(12): 1043-1060, 2012.*
- 14) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S: Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous

- familial hypercholesterolemia in Japan: *J Atheroscler Thromb*, **19(11): 1019-1026, 2012.**
- 15) Wada S, Obika S, Shibata MA, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Torigoe H, Harada-Shiba M: Development of a 2',4'-BNA/LNA based siRNA for dyslipidemia and assessment of the effects of its chemical modifications *in vivo*: *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, **1, e45: 1-15, 2012.**
 - 16) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Yasuhara H, Narukawa K, Sasaki K, Shibata MA, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S: Cholesterol-Lowering Action of BNA-based Antisense Oligonucleotides Targeting PCSK9 in Atherogenic Diet-Induced Hypercholesterolemic Mice: *Molecular Therapy- Nucleic Acid*, **1, e22: 1-11, 2012.**
 - 17) Uchida S, Itaka K, Chen Q, Osada K, Ishii T, Shibata MA, Harada-Shiba M, Kataoka K: PEGylated polyplex with optimized PEG shielding enhances gene introduction in lungs by minimizing inflammatory responses: *Mol Ther*, **20(6): 1196-1203, 2012.**
 - 18) Sugisawa T, Okamura T, Makino H, Watanabe M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Iwamoto N, Yamamoto A, Yokoyama S, Harada-Shiba M: Defining patients at extremely high risk for coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, **19(4) : 369-375, 2012.**
 - 19) Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N: Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol in Japan. *J Atheroscler Thromb*, **19(3): 207-212, 2012.**
 - 20) Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N: Diagnosis and management of type and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*, **19: 1-12, 2012.**
 - 21) Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N: Management of type IIb dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, **19: 105-114, 2012.**
 - 22) Fujikura J, Nakao K, Sone M, Noguchi M, Mori E, Naito M, Taura D, Harada-Shiba M, Kishimoto I, Watanabe A, Asaka I, Hosoda K: Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G muta-

tion. *Diabetologia*, **55**: 1689-1698. 2012.

- 23) Uchida S, Itaka K, Chen Q, Osada K, Miyata K, Ishii T, Harada-Shiba M, Kataoka K: Combination of chondroitin sulfate and polyplex micelles from Poly(ethylene glycol)-poly{N¹-[N-(2-aminoethyl)-2-aminoethyl]aspartamide} block copolymer for prolonged in vivo gene transfection with reduced toxicity: *J Control Release*, **155**(2): 296-302. 2011.10.

(和文) なし

2. 総説

(欧文)

- 1) Shibata M, Morimoto J, Shibata E, Harada-Shiba M, Fujioka S, Inhibition of Tumor Growth and Metastasis by a Combination of Anti-VEGF-C and Enhanced IL-12 Therapy in an Immunocompetent Mouse Mammary Cancer Model, *edited by Esra Gunduz and Mehmet Gunduz, Breast Cancer-Current and Alternative Therapeutic Modalities, In Tech*, 489-502, November 2011
- 2) Iwamoto N, Harada-Shiba M, Intratracheal Gene Transfer Using Polyplex Nanomicelles and Their Application to Cardiology, Nanomedicine and the Cardiovascular System, *editors Ross J. Hunter, Victor R. Preedy, Nanomedicine and the Cardiovascular System, Science Publishers*, 284-302, 2011

(和文)

- 1) 斯波真理子, 日常臨床に潜む家族性高コレステロール血症～ストロングスタチンの位置付け～, **岡崎医報 第332号**, 3, 2013.
- 2) 長谷川夕希子, 斯波真理子, 妊娠・出産・授乳を契機に内頸動脈内膜肥厚の著明な増悪をきたした家族性高コレステロール血症ホモ接合体の一例, **動脈硬化症例 Q&A News and Scope 2013 No.5**, 7-9, 2013.
- 3) 斯波真理子, 山本剛史, 小比賀聡, PCSK9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)阻害による高 LDL コレステロール血症の治療, **内分泌・糖尿病・代謝内科 Vol.37, No.4**, 441-447, 2013.10
- 4) 斯波真理子, 今、動脈硬化はこう予防する 家族性高コレステロール血症, *Medio Vol.30 No.9*, 108-113, 2013.
- 5) 稲垣暢也, 西村理明, 綿田裕孝, 斯波真理子, 座談会 新規 DPP-4阻害薬アナグリプチンの総合力を探る!, *Medical Tribune Vol.46, No.26*, 16-17, 2013.
- 6) 横山信治, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症の治療, **医学のあゆみ 動脈硬化のすべて Vol.245 No.13**, 1353-1359, 2013.
- 7) 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症:PCSK9, **医学のあゆみ 動脈硬化のすべて Vol.245 No.13**, 1343-1346, 2013.
- 8) 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理

- 子, PCSK9 阻害薬, **脂質異常症 - 基礎・臨床研究の最新知見 - 日本臨牀 71 巻 増刊号 3, 603-608, 2013.**
- 9) 斯波真理子: 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症, **脂質異常症 - 基礎・臨床研究の最新知見 - 日本臨牀 71 巻 増刊号 3, 207-210, 2013.**
- 10) 斯波真理子, 山本剛史, 小比賀聡, PCSK9 遺伝子変異による高コレステロール血症 (ADH), **脂質異常症 - 基礎・臨床研究の最新知見 - 日本臨牀 71 巻 増刊号 3, 203-206, 2013.**
- 11) 斯波真理子: 動脈硬化を意識した身体所見のとり方, *medicina Vol.50 No.6, 962-966, 2013.*
- 12) 斯波真理子: 「コレステロールを下げなくても良い」は真か? - FH の知見をふまえて, **大阪府保険医協会研究会テキスト, 1-7, 2013.**
- 13) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の診断基準と治療, **動脈硬化予防 Vol.11 No.4, 38-43, 2013.**
- 14) 斯波真理子: 高コレステロール血症の分子疫学と分子標的治療, *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2013: 131-136, 2013.*
- 15) 榎野久士, 斯波真理子: FH における LDL アフェレシス - 最近の知見 -, **日本アフェレシス学会雑誌 第32 巻1 号: 43-48, 2013.**
- 16) 柴田雅朗, 森本純司, 柴田映子, 藤岡重和, 斯波真理子, 可溶性 VEGFR-3 と SATB1 siRNA のマウス乳癌に対する転移抑制作用の検討:可溶性 VEGFR-3 デコイは乳癌転移を抑制する, **乳癌基礎研究 Vol.21: 17-22, 2012.**
- 17) Shibata MA, Ambati J, Shibata E, Yoshidome K, Harada-Shiba M: Mammary cancer gene therapy targeting lymphangiogenesis: VEGF-C siRNA and soluble VEGF receptor-s, a splicing variant, *Med Mol Morphol, 45: 179-184, 2012.*
- 18) 斯波真理子: 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症, **先天代謝異常症候群(第2 版)下: 42-46, 2012.12**
- 19) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症, **先天代謝異常症候群(第2 版)下: 37-41, 2012.**
- 20) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症とその実践的治療法, *Medical Practice 第29 巻12 号: 2131-2134, 2012.*
- 21) 田中彩子, 岩本紀之, 榎野久士, 田中裕史, 松田均, 湊谷謙司, 斯波真理子: 濃厚な大動脈瘤の家族歴を有する家族性高コレステロール血症の 1 例, *Progress in Medicine Vol.32 No.8: 157-162(1743-1748), 2012.*
- 22) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症患者の管理, **産科と婦人科 第79 巻 8 号: 1007-1012(69-74), 2012.8**
- 23) 斯波真理子: 誰もが遭遇するヘテロ接合型 FH アキレス腱の触診を, *Medical Tribune circulation today*

2012 7: 7, 2012.

- 24) 柴田雅朗, Jayakrishna Ambati, 柴田映子, Romulo JC Albuquerque, 森本純司, 斯波真理子, 藤岡重和, 伊藤裕子, 大槻勝紀: スプライシング・バリエーションである可溶性 VEGF 受容体 2 型のマウス乳癌リンパ節転移に対する抑制効果, **リンパ学 第35 巻 第1 号**: 23-28, 2012.
- 25) 斯波真理子: 身近にいる家族性高脂血症, **日経メディカル 4 月号**: 34-35, 2012.4
- 26) 斯波真理子: 高 LDL コレステロール血症, **Current Therapy Vol.30 No.3**: 33-38, 2012.
- 27) 斯波真理子: LDL アフェレシスの適応の是非 - 日本と世界の違い -, **月刊循環器 Circulation 第2 巻 第3 号**: 92-99, 2012.
- 28) 岩本紀之, 斯波真理子: 脂質異常症に対するアフェレシス治療の現況, **臨床透析 第27 巻 第12 号**: 23-28 (1555-1560), 2011.
- 29) 斯波真理子: 脂質異常症の病態と治療 家族性高コレステロール血症, **臨床と研究 第88 巻 第10 号**: 45-49 (1263-1267), 2011.
- 30) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の診断と治療, **日本医師会雑誌 第140 巻 第6 号**: 1247-1250, 2011.
- 31) 斯波真理子: 動脈硬化症例 Q&A 妊娠を合併した家族性高コレステロール血症ホモ接合体例, **News and Scope No.4**: 9-10, 2011.
- 32) 斯波真理子: 実地医家による診断を視野に家族性高コレステロール血症 G L 作成, **Medical Tribune Vol.44 No.35**: 27, 2011.
- 33) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の治療指針と実態, **Medical Tribune circulation today 2011 8**: 62, 2011.
- 34) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症をどのように診るか?, **Heart View Vol.15 No.9**: 32-37, 2011.
- 35) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症をどう扱うか, **medicina Vol.48 No.5**: 837-841, 2011.
- 36) 斯波真理子: 原発性高脂血症の治療, **脂質異常症診療 Q & A: 91-98**, 2011.

学会発表
(国内)

- 1) 小倉正恒, 榎野久士, 玉那覇民子, 肥塚諒, 菱田藍, 長谷川夕希子, 岸本一郎, 斯波真理子, 冠動脈三枝病変を合併した家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体高齢初産の 1 例, 第 32 回日本アフェレシス学会関西地方会, 一般演題 1, 2014 年 2 月 8 日, 滋賀
- 2) 堀美香, 駒井仁美, 水野敏秀, 斯波真理子, ニューロメジン U の役割と動脈硬化との関連, 第 36 回日本分子生物学会年会, ポスター発表, 2013 年 12 月 3 日~6 日, 神戸
- 3) 安原秀典, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, 架橋型アンチセン

- ス核酸の体内動態に関する定量的評価, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, ポスター発表, 2013 年 11 月 28 日~29 日, 徳島
- 4) 三原元気, 姜貞勲, 中沖隆彦, 鳥越秀峰, 鳥越秀峰, 斯波真理子, 小比賀聡, 山岡哲二, アテロコラーゲンをういた分子標的型核酸除放化システム, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, セッション, 2013 年 11 月 28 日~29 日, 徳島
 - 5) 和田俊輔, 安原秀典, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロールコンジュゲート型アンチセンス核酸の薬理薬効評価, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, セッション, 2013 年 11 月 28 日~29 日, 徳島
 - 6) 脇玲子, 山本剛史, 矢原愛子, 安原秀典, 斯波真理子, 田原早織, 川上純司, 小比賀聡, さまざまな置換基を施したアミド架橋型人工核酸の *in vitro* 機能評価, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, セッション, 2013 年 11 月 28 日~29 日, 徳島
 - 7) 太田直孝, 宮本恵宏, 藤山啓美, 藤原明寛, 佐野道孝, 榎野久士, 岸本一郎, 斯波真理子, LDL 受容体遺伝子異常および PCSK9 遺伝子異常と家族性高コレステロール血症(FH)の病態について, 第 17 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, ポスター発表, 2013 年 11 月 22 日~23 日, 大阪
 - 8) 堀美香, 水野敏秀, 斯波真理子, ニューロメジン U の脂質代謝及び動脈硬化との関わり, 第 17 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 一般演題 6, 2013 年 11 月 22 日~23 日, 大阪
 - 9) 津田秀年, 山原研一, 大谷健太郎, 斯波真理子, 寒川賢治, 高原史郎, 猪阪善隆, 急性腎障害モデルにおける抗炎症性因子を介した同種他家卵膜由来間葉系幹細胞移植の腎保護作用, 第 17 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 一般演題 5, 2013 年 11 月 22 日~23 日, 大阪
 - 10) Yasuhara H, Yamamoto T, Wada S, Waki R, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S, Chemical Modifications of Antisense Oligonucleotides Enhance Unassisted Uptake in Tissues and Accumulate Over a Long Period of Time, 第 28 回日本薬物動態学会, ポスター発表, 2013 年 10 月 9 日~11 日, 東京
 - 11) 和田郁人, 山本剛史, 安原秀典, 小比賀聡, 斯波真理子, Apolipoprotein C- を標的とした高活性なアンチセンス核酸の探索とその薬理効果及び、毒性の評価, 遺伝子・デリバリー研究会 第 13 回夏期セミナー, 2013 年 7 月 24 日, Honolulu, Hawaii, USA
 - 12) 和田俊輔, 安原秀典, 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロールコンジュゲート型アンチセンス核酸の薬理薬効評価, 遺伝子・デリバリー研究会 第 13 回夏期セミナー, 2013

- 年 7 月 24 日, Honolulu, Hawaii, USA
- 13) 安原秀典, 山本剛史, 和田郁人, 和田俊輔, 中谷萌夏, 小比賀聡, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症治療を目的とした人工核酸 BNA 搭載型アンチセンス医薬品の開発, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 14) Wada F, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada S, Obika S, Harada-Shiba M, Screening and Selection of Highly Effective 2',4'-BNA-Modified Antisenses targeting Apolipoprotein C-III, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 15) Shibata E, Enmi J, Shibata MA, Morimoto M, Fukuda H, Hashikawa Y, Iguchi S, Kawashima H, Michikura M, Fuke C, Hori M, Iida H, Harada-Shiba M, Imaging and histopathological analyses of aortic lesions in atherosclerosis model mice using MRI, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 16) Yuasa Y, Makino H, Minamino N, Kishimoto I, Tamanaha T, Koezuka R, Hori M, Harada-Shiba M, Protein convertase subtilisin-like/kexin type9(PCSK9) is removed by LDL-apheresis in patients with familial hypercholesterolemia(FH) and arteriosclerosis obliterans(ASO), 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 17) Ohta N, Miyamoto Y, Makino H, Fujiwara A, Fujiyama H, Nakasone I, Sano M, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Gene testing of the LDLR and PCSK9 genes in heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 18) 道倉雅仁, 富家千鶴, 槇野久士, 椽谷真由, 玉那覇民子, 大畑洋子, 吉田晶子, 森本めぐむ, 柴田映子, 堀美香, 岸本一郎, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者における超音波によるアキレス腱測定の評価, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 19) 横山信治, 上島弘嗣, 三井田孝, 高田耕基, 福川辰之, 五藤孝秋, 中村雄一, 斯波真理子, 佐野道孝, 日本人の HDL コレステロール測定値の長期上昇傾向について, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
 - 20) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Yamashita S, Guideline

- for Management of FH in Japan, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, APSAVD-JAS Joint Symposium, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
- 21) Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Recent Development of Anti-PCSK9 Therapy for Hypercholesterolemia, 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム 5, 2013 年 7 月 18 日~19 日, 東京
- 22) 和田郁人, 山本剛史, 和田俊輔, 安原秀典, 小比賀聡, 斯波真理子, 2',4'-BNA を搭載した高活性な Apolipoprotein C- 標的型アンチセンス核酸の開発, 第 13 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, ポスター発表, 2013 年 5 月 11 日, 東京
- 23) 斯波真理子, BNA 修飾アンチセンスを用いた脂質異常症治療, 第 13 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, 依頼講演, 2013 年 5 月 11 日, 東京
- 24) Harada-Shiba M, Development of Anti Atherogenic Drug Targeting Apolipoprotein C- Using Bridgend Nucleic Acids(BNAs), 第 77 回日本循環器学会学術集会, Featured Research Session 15(MD), 2013 年 3 月 15 日~17 日, 横浜
- 25) 柴田雅朗, 森本純司, 柴田映子, 藤岡重和, 斯波真理子, 可溶性 VEGFR-3 デコイと SATB1 siRNA のマウス乳癌に対する転移抑制作用の検討: 可溶性 VEGFR-3 デコイは乳癌転移を抑制した, 第 29 回日本毒性病理学会, 2013 年 1 月 31 日~2 月 1 日, 茨城
- 26) Hori M, Harada-Shiba M, The Bioactive Peptide Neuromedin U is Associated with Lipid Metabolism and Inflammation, 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012 年 12 月 11 日~14 日, 福岡
- 27) 小川浩司, 西垣孝行, 中崎宏則, 守田佳保里, 池宮裕太, 湯浅由美子, 田中彩子, 榎野久士, 林輝行, 岸本一郎, 斯波真理子, LDL-apheresis 施行方法の違いによる炎症性マーカーの変動, 第 33 回日本アフェレシス学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日~10 日, 長崎
- 28) 湯浅由美子, 榎野久士, 肥塚諒, 田中彩子, 原田光一郎, 河原田修身, 野嶋祐兵, 岡島年也, 岸本一郎, 南野直人, 斯波真理子, ASO 患者に対する LDL-apheresis 治療後排液のプロテオーム解析, 第 33 回日本アフェレシス学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日~10 日, 長崎
- 29) 田中彩子, 榎野久士, 肥塚諒, 榎谷真由, 大畑洋子, 玉那覇民子, 岡島年也, 野嶋祐兵, 河原田修身, 原田光一郎, 湯浅由美子, 斯波真理子, 岸本一郎, 閉塞性下肢動脈硬化症に対する LDL アフェレシスの有効性についての検討, 第 33 回日本アフェレシス学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日~

- 10日, 長崎
- 30) 山岡哲二, 三原元気, 橘洋一, 小宮山萌美, 姜貞勲, 森反俊幸, 中沖隆彦, 鳥越秀峰, 斯波真理子, 小比賀聡, 抗 PCSK9 アンチセンス BNA の低容量長期投与に関する検討, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 31) 柴田映子, 位高啓史, 石井武彦, 西山伸宏, 宮田完二郎, 森本めぐむ, 西川元也, 高倉喜信, 柴田雅朗, 片岡一則, 斯波真理子, B-H poiyplex を用いた嚢胞性線維症モデル動物への遺伝子導入, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 32) 安原秀典, 山本剛史, 和田俊輔, 中谷萌夏, 和田郁人, 鳥越秀峰, 山岡哲二, 柴田雅朗, 今西武, 斯波真理子, 小比賀聡, PCSK9 阻害による家族性高コレステロール血症治療のための高機能性核酸医薬品の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 33) 安原秀典, 山本剛史, 中谷萌夏, 柴田雅朗, 小比賀聡, 斯波真理子, 抗 ApoC- アンチセンス核酸による高トリグリセリド血症治療薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 34) 安原秀典, 山本剛史, 中谷萌夏, 柴田雅朗, 小比賀聡, 斯波真理子, 抗 ApoC- アンチセンス核酸による高トリグリセリド血症治療薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2012, 一般講演, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 35) 安原秀典, 山本剛史, 和田俊輔, 小比賀聡, 斯波真理子, PCSK9 を標的とした人工核酸 BNA 搭載型 アンチセンス医薬の開発, 第12回遺伝子・デリバリー研究会 夏季セミナー, 2012年7月30日~31日, 北九州
- 36) Yuasa Y, Makino H, Minamino N, Kishimoto I, Osaki T, Hori M, Shibata E, Ishihara M, Iwasaki T, Harada-Shiba M, Proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9(PCSK9) removed by LDL-apheresis, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 37) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Yasuhara H, Nakatani M, Wada S, Sasaki K, Torigoe H, Shibata MA, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Screening and Selection of Efficient BNA-Modified anti-PCSK9 Antisenses, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 38) Tanaka A, Makino H, Nakatani R, Oohata Y, Iwamoto N, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Long term effect

- of LDL-apheresis on patients with homozygous familial hypercholesterolemia, 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012 年 7 月 19 日~20 日, 福岡
- 39) Ohta N, Miyamoto Y, Makino H, Iwamoto N, Fujino M, Fujiyama H, Nakasone I, Sano M, Harada-Shiba M, Verification of the new diagnostic criteria of FH by patients with mutation in LDLR and/or PCSK9, 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012 年 7 月 19 日~20 日, 福岡
- 40) Yamamoto T, Yasuhara H, Nakatani M, Shibata MA, Obika S, Harada-Shiba M, Hypertriglyceridemic mice were responsive to Apolipoprotein C- ϵ -lowering therapy by BNA-modified antisense oligonucleotides, 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012 年 7 月 19 日~20 日, 福岡
- 41) 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症の診断と治療, 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ランチョンセミナー11, 2012 年 7 月 19 日~20 日, 福岡
- 42) 斯波真理子, 太田直孝, 宮本恵宏, 榎野久士, 岸本一郎, FH における遺伝子異変と臨床的意義, 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 明日へのシンポジウム 2, 2012 年 7 月 19 日~20 日, 福岡
- 43) 湯浅由美子, 榎野久士, 岩本紀之, 尾崎司, 南野直人, 柳光司, 宇佐美眞, 斯波真理子, FH 患者の LDL-A 治療で除去される動脈硬化危険因子の検討, 第 32 回日本アフェレシス学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日~10 月 2 日, 東京
- 44) 小川浩司, 西垣孝行, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 中崎宏則, 藤井順也, 守田佳保里, 林輝行, 中谷理恵子, 岩本紀之, 榎野久士, 斯波真理子, LDL-Apheresis 施行中の血圧低下に関する当院における対応, 第 32 回日本アフェレシス学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日~10 月 2 日, 東京
- 45) 榎野久士, 岩本紀之, 斯波真理子, FH 治療における LDL アフェレシス治療の適応と限界, 第 32 回日本アフェレシス学会学術大会, 2011 年 9 月 30 日~10 月 2 日, 東京
- 46) 柴田映子, Carlos Agudelo, 井上麻衣, 森本めぐむ, 宮田完二郎, 位高啓史, 西山伸宏, 石井武彦, 西川元也, 高倉喜信, 柴田雅朗, 片岡一則, 斯波真理子, 嚢胞性線維症モデル動物への経肺遺伝子導入, アンチセンス・遺伝子・デリバリー シンポジウム 2011, ポスター発表, 2011 年 9 月 1 日~2 日, 大阪
- 47) 和田俊輔, 山本剛史, 中谷萌夏, 山岡哲二, 鳥越秀峰, 小比賀聡, 斯波真理子, 化学修飾型 siRNA が in vivo において及ぼす影響, ア

- ンチセンス・遺伝子・デリバリー シンポジウム2011, ポスター発表, 2011年9月1日~2日, 大阪
- 48) 中谷萌夏, 斯波真理子, 山本剛史, 和田俊輔, 安原秀典, 鳥越秀峰, 佐々木澄美, 山岡哲二, 生川径祐, 小比賀聡, 次世代型 BNA を用いた抗 PCSK9 アンチセンス医薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリー シンポジウム 2011, ポスター発表, 2011年9月1日~2日, 大阪
- 49) Harada-Shiba M, Development of Nucleic Acid Durg for Dyslipidemia Using 2',4'-Control HDL in Vivo, 第75回日本循環器学会総会・学術集会, Plenary Session 2(H), 2011年8月3日~4日, 横浜
- 50) Ishihara M, Kujiraoka T, Iwasaki T, Ogawa K, Hattori H, Harada-Shiba M, Development of sandwich ELISA for Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
- 51) Asada T, Ishihara M, Iwasaki T, Kodama M, Fujiwara A, Murakami M, Yoshida R, Toyomasa T, Ohta N, Sano T, Sano M, Harada-Shiba M, Serum PCSK9 levels in familial hypercholesterolemia (FH) patients, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
- 52) Iwamoto N, Makino H, Nakatani R, Suzuki Y, Iwamiya T, Kamiya C, Katsuragi S, Ikeda T, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Management of pregnancy and delivery in homozygous familial hypercholesterolemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
- 53) Ohta N, Miyamoto Y, Makino H, Iwamoto N, Fujino M, Fujiyama H, Ishihara M, Sano T, Sano M, Harada-Shiba M, Clinical characteristics of familial hypercholesterolemia with mutation in PCSK9 gene, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
- 54) Yuasa Y, Iwamoto N, Makino H, Osaki T, Minamide N, Usami M, Harada-Shiba M, Change of serum levels in patients of substances removed by LDL-Apheresis(LDL-A)treatment, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
- 55) Wada S, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Shibata E, Inoue M, Morimoto M, Obika S, Harada-Shiba M, Therapeutic effects of each modification in siRNA for dyslipidemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2011年7月15日~16日, 札幌
- 56) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Narukawa K,

Sasaki K, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, BNA Therapy for Hypercholesterolemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, Panel Discussion 2, 2011年7月15日~16日, 札幌

57) Makino H, Harada-Shiba M, Long-term effect of LDL-apheresis in patients with familial hypercholesterolemia, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, Panel Discussion 2, 2011年7月15日~16日, 札幌

58) Harada-Shiba M, Management of familial hypercholesterolemia(FH), 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, Guideline-Revision of JAS Guideline in2012 (新ガイドライン2012に向けて), 2011年7月15日~16日, 札幌

59) 柴田雅朗, 森本純司, 柴田映子, 藤岡重和, 斯波真理子, 可溶性 VEGFR-3 デコイは高転移性マウス乳癌モデルに対して転移抑制作用を發揮したが、Satb1 はその効果を示さなかった, 第35回日本リンパ学会総会, 2011年6月3日~4日, 東京

(国際)

1) Harada-Shiba M, Long-term Effects of LDL Apheresis in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Joint International Congress 2013(51st Annual Meeting of the Japanese Society for Artifi-

cial Organs(JSAO2013)/5th Congress of the International Federation for Artificial Organs(IFA2013)), Symposium Kidney Metabolism 3, 2013年9月27日~29日, 横浜

2) Harada-Shiba M, Shibata E, Shibata MA, Morimoto M, Wada S, Wada F, Uchida S, Itaka K, Nishiyama N, Miyata K, Ishii T, Nishikawa M, Kataoka K, Intratracheal gene delivery into the model mouse of cystic fibrosis using B-H polyplex, 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, ポスター発表, 2013年7月21日~24日, Honolulu, Hawaii, U.S.A

3) Hori M, Mizuno T, Harada-Shiba M, Association of Neuromedin U with Lipid Metabolism, 81th European Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013年6月2日~5日, Lyon, France

4) Harada-Shiba M, Makino H, Okamura T, Kishimoto I, Miyamoto Y, Tomoike H, Yokoyama S, Defining Patients at Extremely High Risk for Coronary Artery Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 81th European Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013年6月2日~5日, Lyon, France

5) Harada-Shiba M, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shibata MA, Obika S, Bridged Nucleic Acid(BNA)-Based Antisense Therapeutics Targeting PCSK9, 81th Eu-

- ropean Atherosclerosis Society Congress, ポスター発表, 2013年6月2日~5日, Lyon, France
- 6) Yasuhara H, Yamamoto T, Nakatani M, Wada S, Torigoe H, Yamaoka T, Shibata MA, Imanishi T, Harada-Shiba M, Obika S, Design, Screening and Selection of Efficient BNA Antisense Oligonucleotides for PCSK9, 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日~31日, Boston, Massachusetts, USA
 - 7) Yamamoto T, Yasuhara H, Nakatani M, Shibata MA, Obika S, Harada-Shiba M, Correction of Murine Hypertriglyceridemia by BNA Antisense Oligonucleotides Targeting Apolipoprotein C- β , 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日~31日, Boston, Massachusetts, USA
 - 8) Wada S, Obika S, Shibata MA, Yamamoto T, Yamaoka T, Harada-Shiba M, In Vivo Assessment of the Chemical Modification of siRNA. 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日~31日, Boston, Massachusetts, USA
 - 9) Harada-Shiba M, The role of apheresis treatment in familial hypercholesterolemia (FH) - long-term experiences from the Osaka Cardiovascular Research Institute, The European Society for Artificial Organs (ESAO XXXIX), Apheresis in Cardiovascular Diseases, 2012年9月26日~29日, Rostock, Germany
 - 10) Yuasa Y, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Minamino N, Osaki T, Usami M, Ishihara M, Iwasaki T, Harada-Shiba M, Exhaustive Analysis of Substances Removed by LDL-Apheresis(LDL-A) Treatment. International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), ポスター発表, 2012年3月25日~29日, Sydney, Australia
 - 11) Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Long-Term Effects of LDL Apheresis in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), ポスター発表, 2012年3月25日~29日, Sydney, Australia
 - 12) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Yasuhara H, Shibata MA, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Bridged Nucleic Acid-based Antisense Therapeutics Targeting PCSK9 Reduced Serum LDL-Cholesterol Levels of Mice Fed a Diet in High Cholesterol. International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), ポスター発表, 2012年3月25日~29日, Sydney, Australia

- 13) Harada-Shiba M, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Tomoike H, Yokoyama S, Has Statin Delayed the Onset Age of Coronary Artery Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia?. International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), Workshop 9, 2012年3月25日~29日, Sydney, Australia
- 14) Harada-Shiba M, Ohta N, Makino H, Miyamoto Y, Iwamoto N, Kishimoto I, Tomoike H, Genetic Analysis of Familial Hypercholesterolemia. International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), Mini Oral Session B, 2012年3月25日~29日, Sydney, Australia
- 15) Yuasa Y, Makino H, Iwamoto N, Kishimoto I, Minamino N, Osaki T, Usami M, Ishihara M, Iwasaki T, Harada-Shiba M, Exhaustive Analysis of Substances Removed by LDL-apheresis(LDL-A) Treatment. Familial Hypercholesterolemia and Genetic Dyslipidemia Satellite Meeting, (ISA2012), ポスター発表 2012年3月23日~25日, Australia
- 16) Harada-Shiba M, Guideline for Management of FH in Japan. Familial Hypercholesterolemia and Genetic Dyslipidemia Satellite Meeting, (ISA2012), Free Communications, 2012年3月23日~25日, Australia
- 17) Wada S, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Torigoe H, Obika S, Harada-Shiba M, Development of the 2',4'-BNA based siRNA drug and elucidation of the effects on its chemical modifications. The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ポスター発表 2011年11月9日~11日, 札幌
- 18) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Sasaki K, Yasuhara H, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Evaluation of Efficacies of BNA-modified Anti-PCSK9 Antisenses. The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ポスター発表 2011年11月9日~11日, 札幌
- 19) Harada-Shiba M, Effects of LDL-apheresis on patients with familial hypercholesterolemia-long term experience from Japan. 8 International Society for Apheresis Congress(ISFA Vienna 2011), 2011年9月14日~17日, Vienna, Austria

H. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得

- 1) 高コレステロール血症の疾患モデルマウス
登録番号：第 4734523 号
特許権者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
発明者：斯波真理子、寒川賢治
出願番号：特願 2005-243938

出願日：平成 17 年 8 月 25 日
登録日：平成 23 年 5 月 13 日

特許出願中

- 1) PCSK9 関連薬剤のスクリーニング、又は、当該薬剤の投与考課の確認を行うための PCSK9 測定方法
登録番号：特願 2013 - 116508
出願人：株式会社ビー・エム・エル、独立行政法人国立循環器病研究センター
発明者：石原光昭、斯波真理子、堀美香他
出願日：平成 25 年 5 月 31 日
- 2) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異常症治療剤
登録番号：特願 2012-150292
出願人：国立大学法人大阪大学、独立行政法人国立循環器病研究センター
発明者：小比賀聡、斯波真理子他
出願日：平成 24 年 7 月 4 日
- 3) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する高脂血症治療剤
登録番号：特願 2011-271751
出願人：国立大学法人大阪大学、独立行政法人国立循環器病研究センター
発明者：小比賀聡、斯波真理子他
出願日：平成 23 年 12 月 12 日
- 4) PCSK 9 の吸着体および PCSK 9 の吸着器
出願番号：特許 2011-153216

出願人：国立循環器病研究センター、株式会社カネカ
発明者：斯波真理子、湯浅由美子他

出願日：平成 23 年 7 月 11 日

- 5) 高コレステロール血症と動脈硬化の検出方法

出願番号：特願 2011-100682

出願人：株式会社ビー・エム・エル、国立循環器病研究センター

発明者：斯波真理子他

出願日：平成 23 年 4 月 28 日

- 6) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異常症治療剤

出願番号：PCT/JP2011/069818

出願人：国立循環器病研究センター研究所、大阪大学、東京理科大学

出願日：平成 23 年 8 月 31 日

出願番号：特願 2010-195187

出願人：国立循環器病研究センター研究所、大阪大学、東京理科大学

発明者：斯波真理子、小比賀聡、山本剛史他

出願日：平成 22 年 8 月 31 日